

Heterogenność puli kwasów tłuszczowych w organizmie człowieka ze szczególnym uwzględnieniem metabolizmu tych związków w okresie ciąży

Jerzy Jaśkiewicz¹, Jagoda Drąg^{1,2}, Dorota Lizak^{1,3*}

Streszczenie

Kwasy tłuszczowe w organizmie człowieka stanowią szczególnie heterogenna grupę związków organicznych. Różnorodność taka jest niezbędna, ze względu na rolę, jaką spełniają kwasy tłuszczowe w przemianach metabolicznych. Kwasy tłuszczowe występują bowiem jako składowe struktur wszystkich komórek są też substratami dla innych związków czynnych a także stanowią substrat energetyczny. Mechanizmy warunkujące specyficzne przemiany kwasów tłuszczowych, takie jak reakcje elongacji i desaturacji czy katabolizmu kwasów o konfiguracji cis i trans pozostają jeszcze nie w pełni wyjaśnione. Pełniejsze poznanie tych mechanizmów umożliwi rozumienie patomechanizmu szeregu schorzeń występujących w różnych okresach życia człowieka

Słowa kluczowe: kwasy tłuszczowe nasycone i nienasycone, kwasy tłuszczowe cis i trans, elongacja i desaturacja kwasów tłuszczowych, lipidy łożyska i płodu

Heterogeneity of fatty acids in human body with particular emphasis on metabolism of these compounds in pregnancy

Abstract

Fatty acids in the human body appear as a particularly heterogeneous group of organic compounds. Such diversity is essential because of the role played by fatty acids in metabolism. Fatty acids are in fact a component of all cell structures. They are also substrates for other active compounds as well as an energy substrate. The mechanisms that mechanism specific metabolism of fatty acids such as elongation and desaturation reactions or acid catabolism of cis and trans configurations are not yet fully explained. A fuller understanding of these mechanisms will help to understand pathomechanisms of several diseases that occur in different periods of human life.

Keywords: Fatty acids saturated and unsaturated, Fatty acids cis and trans, elongation and desaturation of fatty acids, placenta and fetuses lipids

* 1 – Wydział Zdrowia i Nauk Medycznych, Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego;

2 – Zakład Analityki Biochemicznej, Wydział Farmaceutyczny Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński;

3 – Klinika Chirurgii Serca, Naczyń i Transplantologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński.

Wprowadzenie

Kwasy tłuszczowe w organizmie człowieka stanowią szczególnie heterogenną grupę związków organicznych. Dla systematyki kwasów tłuszczowych przyjęto wiele kryteriów podziałowych (Devlin, 2010; Fahy et al., 2005; Fahy et al., 2009). Po pierwsze, kwasy tłuszczowe to związki o parzystej liczbie atomów węgla, z wyjątkiem trójwęglowego kwasu propionowego. Na podstawie liczby atomów węgla w kwasach tłuszczowych wyróżnia się kwasy krótko-, średnio- i długołańcuchowe. Ten fakt różnicuje też kwasy tłuszczowe jako związki rozpuszczalne i nierozpuszczalne w środowisku wodnym. Pomiedzy atomami węgla mogą występować wiązania pojedyncze i takie kwasy tłuszczowe są związkami nasyconymi. Kwasy tłuszczów, w których w cząsteczce występują wiązania podwójne, tworzą związki nienasycone. Pojedyncze wiązanie podwójne występuje w kwasach jednonienasyconych, natomiast dwa lub więcej wiązań podwójnych w kwasach wielonienasyconych. Położenie atomów wodoru wokół atomów węgla tworzących wiązania podwójne warunkuje specyficzną konfigurację przestrzenną kwasów tłuszczowych *cis* lub *trans*. Wśród kwasów tłuszczowych występują takie związki, które są syntetyzowane w organizmie człowieka oraz takie kwasy tłuszczowe, które muszą być dostarczane z dietą. Tą ostatnią grupę tworzą tzw. niezbędne, nienasycone kwasy tłuszczowe, reprezentowane przez kwas linolowy i kwas linolenowy oraz pochodne tych kwasów. Zróznicowanie cząsteczek kwasów tłuszczowych jest zwielokrotniane poprzez specyficzne przemiany tych związków takich jak skracanie lub wydłużanie łańcucha węglowego. Dotyczy to również przemian kwasów nienasyconych tak egzogennych, jak i endogennych w reakcjach elongacji i desaturacji (Vance & Vance, 2008).

W organizmie człowieka kwasy tłuszczowe w ograniczonej tylko ilości występują jako tzw. wolne kwasy tłuszczowe. Najczęściej wbudowane są wiązaniami estrowymi w cząsteczki lipidów złożonych takich jak fosfolipidy i estry cholesterolu i wykorzystywane są do budowy struktur błon biologicznych. Estry kwasów tłuszczowych z glicerolem, trójglicerydy, stanowią swoisty „magazyn” energetyczny, gromadzony głównie w adipocytach. Kwasy tłuszczowe są także związkami regulującymi ekspresję genów, których białka katalizują reakcję wzrostu i różnicowania się komórek (Calder, 2006, Das, 2006, Das, 2006). Analizując skład kwasów tłuszczowych w lipidach strukturalnych i w trójglicerydach uderza różnorodność tych związków. Obecnie w ograniczonym tylko zakresie wiadomo według jakich reguł następuje wykorzystywanie określonych kwasów do danej funkcji. Różnorodność kwasów tłuszczowych zestryfikowanych w lipidach strukturalnych decyduje o własnościach błon biologicznych, tak komórek, jak i wszystkich organelli (Nakamura et al., 2004; Vance & Vance, 2008). Lipidy błon komórek – w tym profile kwasów tłuszczowych – bardzo rzadko są analizowane w celach diagnostycznych. Najczęściej skład kwasów oznacza się w błonach erytrocytów i pomimo tysięcy takich analiz, nie znaleziono klucza dla zrozumienia np. zmian profilu kwasów od wieku komórek.

Lokalizacja kwasów tłuszczowych w organizmie człowieka

Biorąc pod uwagę kwasy tłuszczowe jako materiał energetyczny, tkanki organizmu człowieka można podzielić na dwie grupy. Do pierwszej należy zaliczyć te, w których synteza kwasów tłuszczowych przebiega z szybkością przekraczającą potrzeby energetyczne tkanki. W tych komórkach nadmiar lipidów jest magazynowany lub też bezpośrednio po syntezie przekazywany do innych tkanek. Drugą grupę tworzą te tkanki, które zużywają dostarczane z zewnątrz lipidy jako materiał energetyczny. Taki układ stwarza konieczność transportu kwasów tłuszczowych i lipidów złożonych, a ze względu na ich względną nierozpuszczalność w środowisku wodno-elektrolitowym osocza krwi i chłonki, musi także zachodzić w organizmie z odpowiednią wydajnością synteza nośników tych substancji. Analizując skład kwasów tłuszczowych w lipidach osocza, wykazać można obecność niemal wszystkich frakcji lipidów złożonych, i zawsze ze związanymi estrowo różnorodnymi kwasami tłuszczowymi. W okresie sytości skład odsetkowy kwasów tłuszczowych zależy w znacznym stopniu od zawartych w diecie lipidów. Jednak w okresie międzytrawicznym skład kwasów tłuszczowych osocza krwi lipidów złożonych najczęściej wykazuje indywidualne zróżnicowanie. Należy kolejny raz podkreślić, że przyczyny takiego stanu odmienności indywidualnych nie są znane i ciągle nie są odkryte reguły rządzące syntezą lipidów strukturalnych (Vance & Vance, 2008).

Metabolizm kwasów tłuszczowych

Metabolizm kwasów tłuszczowych w organizmie człowieka obejmuje przemiany, które zachodzą odmiennie w stanie sytości i stanie głodu (Devlin, 2010). W stanie sytości wyróżnia się aktywność torów biosyntezy i estryfikacji kwasów tłuszczowych a także reakcje desaturacji i elongacji. W stanie głodu nasilone są reakcje lipolizy trójglicerydów i utlenianie uwolnionych z wiązań estrowych kwasów tłuszczowych. Szczególnego rodzaju przemianą kwasów tłuszczowych jest synteza tzw. ciał ketonowych, substratów energetycznych w stanie fizjologicznego głodu. Kwasy tłuszczowe wielonienasycone są substratami dla syntezy eikozanoidów. W licznych komórkach diacyloglicerole i fosfolipidy działają jako składowe sygnałów transdukcyjnych.

Biosynteza kwasów tłuszczowych zachodzi we wszystkich komórkach organizmu człowieka, z wyjątkiem dojrzałych erytrocytów. Proces syntezy kwasów tłuszczowych jest tkankowo specyficzny i przebiega ze zróżnicowaną aktywnością. Lipogeneza najaktywniej zachodzi w cytoplazmie hepatocytów, adipocytów, a u kobiet dodatkowo w komórkach gruczołów piersiowych. Substratami do syntezy kwasów tłuszczowych są przede wszystkim cząsteczki acetylo-CoA, pochodzące z katabolizmu łańcucha węglowego glukozy i fruktozy oraz z przemian szkieletów węglowych glukogennych aminokwasów.

Należy podkreślić, że enzymem regulatorowym w syntezie kwasów tłuszczowych jest karboksylaza acetylo-CoA. Enzym ten występuje w dwóch izoformach – jako ACC1 i ACC2. Obie izoformy są aktywne w cytoplazmie. Rozmieszczenie izoform jest tkanekowo specyficzne i tak ACC1 występuje w cytoplazmie adipocytów oraz w komórkach gruczołów piersiowych natomiast izoforma ACC2 w miocytach i kardiomiocytach. Dowiedziono, że w komórkach mięśni poprzecznie prążkowanych izoforma ACC2 katalizuje powstanie malonylo-CoA, który to związek reguluje aktywność transferazy palmitynianu karnityny. Ten fakt, między innymi, wyznacza rytm fizjologicznego głodu i sytości w mięśniach. Z kolei w cytoplazmie hepatocytów aktywne są obie postacie ACC. Izoformy ACC, przy jednakowej specyficy mają odmienne powinowactwo do substratu. Efekt metaboliczny tego faktu nie jest jeszcze wyjaśniony (Barber et al., 2005; Brownsey, 2006; Kim, 2007; Liang & Harwood, 2006; Munday, 2002). Także, nie zostały badane jeszcze dla celów diagnostycznych aktywności tych karboksylaz.

W syntezie kwasów tłuszczowych szczególne miejsce odgrywa wielobiałkowy enzym synteza kwasów tłuszczowych, katalizująca ostatecznie powstawanie kwasu palmitynowego (Asturias et al., 2005; Jakobsson et al., 2006; Smith et al., 2003; Vance & Vance, 2008). Palmitynian w dalszych przemianach może ulegać reakcjom desaturacji i / lub elongacji, co skutkuje ostatecznie powstaniem puli kwasów tłuszczowych endogennych nasyconych i nienasyconych o różnej długości łańcucha. Synteza kwasów tłuszczowych zachodzi w okresie sytości. Do puli kwasów tłuszczowych syntetyzowanych w hepatocytach należy także włączyć kwasy tłuszczowe, które wcześniej były przyjęte z pokarmem a następnie zostały dostarczone z resztkowymi chylomikronami do wątroby. W hepatocytach, w stanie sytości występuje pula kwasów tłuszczowych pochodzących z syntezy i przemian endogennych, pula kwasów niezbędnych pochodzących z pożywienia a także kwasów niezbędnych, których dostarczanie z pożywieniem jest konieczne.

Wśród lipidów dostarczanych z pokarmem występują w nieznanach najczęściej proporcjach niezbędne kwasy tłuszczowe nienasycone. Ilościowe zależności kwasu linolowego i linolenowego decydują o powstałych pochodnych tych kwasów, które to związki mają znaczący wpływ na aktywność przemian metabolicznych. Brak ustaleń co do ilości niezbędnych kwasów tłuszczowych w diecie prowadzić może, przy nadmiarze tych związków, do zagrożenia powstawaniem nadtlenczków. Innym jeszcze zagrożeniem dla organizmu są kwasy tłuszczowe o konfiguracji trans. Zawartość tych kwasów w diecie jako potencjalny czynnik patogenny nie została dotychczas w pełni ustalona. Pula kwasów tłuszczowych występująca w hepatocytach jest estryfikowana do trójglicerydów i estrów cholesterolu. Związane estrowo kwasy tłuszczowe są wyprowadzane z wątroby w lipoproteidach VLDL i kierowane głównie do tkanki tłuszczowej. Działaniem lipazy lipoproteidowej w kapilarach tkanki tłuszczowej następuje uwalnianie kwasów tłuszczowych z cząsteczek TGL. Kwasy tłuszczowe po wnikięciu do komórek adipocytów ulegają ponownie estryfikacji do trójglicerydów i w tej formie są magazynowane.

W innych tkankach organizmu człowieka, syntetyzowane kwasy tłuszczowe *de novo* są wbudowywane głównie w lipidy strukturalne a w części także w cząsteczki spichrzanych triacylogliceroli.

Kwasy tłuszczowe – łożysko

Szczególny rodzaj przemian trójglicerydów transportowanych w lipoproteidach VLDL zachodzi w łożysku. W komórkach łożyska działa specyficzna lipaza lipoproteidowa, hydrolizująca wiązania estrowe w trójglicerydach. Uwolnione kwasy tłuszczowe są następnie transportowane do płodu. Jest to jedna z możliwych dróg dostarczania do płodu kwasów tłuszczowych niezbędnych. Przez łożysko mogą też być transportowane od matki do płodu kwasy tłuszczowe frakcji wolnych kwasów tłuszczowych. Tą drogą przedostają się kwasy nasycone i nienasycone. Te ostatnie zarówno o konfiguracji *cis* oraz *trans* (Duttaroy, 2009; Dutta-Roy, 2000). Ponownie należy podkreślić fakt, że nie są znane ilości kwasów *trans*, które mogłyby wpływać na patogenne zmiany w funkcji lipidów strukturalnych płodu. Taka obawa pozostaje jednak jako istotna, ponieważ fizjologicznymi kwasami nienasyconymi są cząsteczki o konfiguracji *cis*.

Przemiany kwasów tłuszczowych

Tworzenie puli kwasów tłuszczowych w przedstawionym zarysie, wskazuje na ogromne zróżnicowanie tego procesu u człowieka. Odmienność substratów, specyfika enzymów, charakterystyczne własności komórek, przemiany już powstałych kwasów tłuszczowych, estryfikacja i transport międzytkankowy oraz możliwość magazynowania dowodzą konieczności istnienia specyficznych mechanizmów regulujących aktywność tych procesów. Niestety, w większości przypadków nie są znane czynniki warunkujące np. przemiany już powstałych kwasów tłuszczowych czy też różnicujące aktywność katabolizmu kwasów o konfiguracji *cis* i *trans*. Poznanie przyczyn istnienia tak znaczącej heterogenii w składzie kwasów endogennych być może ułatwi pełniejsze rozumienie funkcji błon biologicznych.

Specyficznymi przemianami dla kwasów tłuszczowych są reakcje katalizowane przez enzymy zaliczane do elongaz i desaturaz (Devlin, 2010; Vance & Vance, 2008). Procesom wydłużania łańcucha i zwiększania liczby podwójnych wiązań podlegają tak egzogenne, jak i endogenne kwasy tłuszczowe. Elongacja przebiega najczęściej w retikulum endoplazmatycznym, ale także w mitochondriach i peroksysomach (Leonard et al., 2004). Desaturacja z kolei bardziej aktywnie zachodzi w retikulum endoplazmatycznym (Jump, 2004; Wang et al., 2006). Naprzemienne reakcje elongacji i desaturacji

są kolejnym czynnikiem wpływającym na powstanie znaczącej heterogenności kwasów tłuszczowych. Poznano już lokalizację na chromosomach genów dla tych enzymów oraz w części specyfikę tkankowego rozmieszczenia. Ekspresja genów dla elongaz i desaturaz pozostaje pod kontrolą różnorodnych czynników transkrypcyjnych. Oznaczenia aktywności tak elongaz, jak i desaturaz nie są dotychczas powszechnie włączane do diagnostyki metabolizmu lipidów.

Wśród elongaz występujących u ludzi wyróżnia się enzymy, których substratami są kwasy nasycone i jednonienasycone (elongazy ELOVL 1, 3, 6, i 7) oraz elongazy dla kwasów wielonienasyconych (ELOVL 2 i 4) (Guillou, 2010; Jakobsson, 2006; Katsuya et al., 2002). Informacje o aktywności u ludzi elongaz są fragmentaryczne i oparte na badaniach prowadzonych dotychczas na zwierzętach laboratoryjnych (Matsuzaka & Shimono, 2009; Matsuzaka et al., 2007; Shimamura et al., 2010; Takahashi et al., 2003; Tripathy et al., 2010; Vance & Vance, 2008; Westerberg et al., 2004). Desaturazy to oksydoreduktazy katalizujące powstawanie podwójnych wiązań w określonych pozycjach w łańcuchu kwasów tłuszczowych. U ssaków występują desaturazy acylo-CoA aktywne w retikulum endoplazmatycznym i wykorzystujące układ cytochromu b 5 jako nośnika elektronów. W organizmie człowieka wyróżnia się desaturazy oznaczone jako delta 5, delta 6 i delta 9, dla których substratami są kwasy tłuszczowe posiadające od 16 do 24 atomów węgla w cząsteczce (Brenna et al., 2010; Das 2006, Jacobson et al., 2006; Vance & Vance, 2008; Wang et al., 2006). Szczególnymi substratami dla desaturazy delta 6 są kwasy linolowy i linolenowy. Produktami reakcji desaturacji tych kwasów są kwas arachidonowy, kwas eikozapentaenowy oraz kwas dokozaheksaenowy. Wymienione kwasy są z kolei substratami w syntezie eikozanoidów, czynników regulujących transdukcję sygnałów komórkowych oraz procesy funkcji śródbłonna naczyń krwionośnych. Wykazano, że zaburzenia w aktywności desaturaz a szczególnie izoformy delta 6 powodują zmiany w składzie kwasów tłuszczowych występujące w cukrzycy insulinoopornej oraz w zespole metabolicznym. Reakcje desaturacji oraz elongacji kwasów linolowego i linolenowego są katalizowane przez te same enzymy, co prowadzi do kompetycji substratowej. Niestety, ciągle jeszcze nie są znane właściwe proporcje tych dwóch niezbędnych kwasów, które stwarzałyby najkorzystniejsze warunki do ich przemian. Desaturaza delta 9 katalizuje biosyntezę endogennych, jednonienasyconych kwasów tłuszczowych. Substratami dla tego enzymu są cząsteczki kwasów palmitynowego i stearynowego. Powstałe nienasycone kwasy palmitoleinowy oraz oleinowy stanowią istotny składnik błon komórkowych.

Wspólną cechą desaturazy delta 5 i delta 6 występujących w retikulum endoplazmatycznym są dwie domeny hydrofobowe oraz trzy regiony z motywami histydynowymi, które są odpowiedzialne za przyłączanie atomów żelaza i funkcjonują jako centrum katalityczne enzymu. Ekspresja mRNA dla desaturaz delta 5 i delta 6 występuje w większości tkanek człowieka, z największą aktywnością w komórkach hepatocytów,

kardiomiocytów oraz w neuronach. Należy podkreślić, że geny dla wymienionych enzymów zostały już sklonowane u ludzi (Pedromo et al., 2010; Shaeffer et al., 2006; Stroud et al., 2009).

Badania dla poznania funkcji desaturazy 6 w warunkach fizjologicznych i w stanie patologii prowadzono z wykorzystaniem różnych zwierząt laboratoryjnych. Na przykład brak enzymu u myszy skutkowało zaburzeniami w syntezie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z równoczesnym występowaniem owrzodzeń skóry, śluzówki jelita cienkiego, splenomegalii a także ograniczeniem reprodukcji. Dotychczas nie prowadzono dokładnych badań w celu wyjaśnienia ewentualnych następstw dysfunkcji desaturaz u ludzi. Analizując rezultaty doświadczeń prowadzonych na zwierzętach wydaje się konieczne dokładne poznanie funkcji i następstw dysfunkcji tych enzymów dla organizmu człowieka. Szczególnie istotny, przy niedoczynności delta 6 desaturazy może być niedobór kwasu arachidonowego, prekursora specyficznych eikozanoidów. Analizując sekwencje nukleotydów w genach desaturazy 6 wykazano występowanie polimorfizmu poszczególnych, pojedynczych nukleotydów. Ten fakt zmieniał aktywność enzymów i powodował odmienne preferencje substratowe a także syntezę zmienionego profilu kwasów tłuszczowych. Różnice aktywności desaturazy 6 występowały także przy zmianie diety, oraz, co wydaje się być szczególnie ważne, w korelacji z funkcją laktacyjną gruczołów piersiowych (Guillou et al., 2010; Liu & McNamara, 2011; Merino et al., 2010; Stoffel et al., 2008; Stroud et al., 2009).

Kolejną desaturazą, której aktywność znacząco wpływa na heterogenność profilu kwasów tłuszczowych jest desaturaza delta 9. Enzym ten katalizuje biosyntezę jednonienasyconych kwasów tłuszczowych o 16 i 18 atomach węgla. Kwasy jednonienasycone są aktywnie wbudowywane w strukturalne lipidy błon biologicznych. Dotychczas nie wykazano jednak jakie proporcje kwasów nasyconych i jednonienasyconych są korzystne dla funkcji błon komórkowych. Pojedyncze wyniki doświadczeń dowodzą, że zmiana proporcji między nasyconymi a jednonienasyconymi kwasami tłuszczowymi jako następstwo dysfunkcji desaturazy 9 występuje u ludzi ze schorzeniami sercowo-naczyniowymi, otyłością i chorobą nowotworową (Calder, 2006; Guillou et al., 2010; Martinelli et al., 2008; Miyazaki et al., 2006; Paton & Ntambi, 2009; Vance & Vance, 2008).

Ekspresja genów a przemiany lipidów

Aktywność ekspresji genów dla enzymów przemian lipidów zależy od specyficznych białkowych czynników transkrypcyjnych. W tej grupie związków wyróżnia się białka wiążące sekwencję odpowiedzi na sterole (SREBP), receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomalne (PPAR), białka wiążące sekwencję odpowiedzi na węglowodany (ChREBP) oraz wątrobowy receptor X. Białka SREBP wiąże się

ze sekwencją regulowaną przez sterole na łańcuchu DNA. W organizmie człowieka stwierdzono występowanie trzech izoform SREBP, które odmiennie aktywują transkrypcję genów białek desaturaz i elongaz. Białka regulatorowe aktywują transkrypcję genów dla enzymów katalizujących przemiany lipidowe poprzez wiązanie się ze specyficznymi sekwencjami odpowiedzi na sterole (SRE). Czynniki transkrypcyjne PPAR tworzą specyficzną grupę aktywatorów receptorów, PPAR-alfa, PPAR-beta i PPAR-gamma, regulującą specyficznie transkrypcję genów związanych z przemianami białek, węglowodanów i lipidów. Aktywność przemiany węglowodanowo-lipidowej jest także wyznaczana przez wpływ białka wiążącego sekwencję odpowiedzi na węglowodany (ChREBP) (Alaynick, 2008; Asturias et al., 2005; Dentin et al., 2006; Lizuka & Horikawa, 2008; Jump, 2004; Jump, 2008; Li et al., 2005; Oosterveer et al., 2009; Yessoufou & Wahli, 2010).

Przemiany kataboliczne kwasów tłuszczowych

Kolejnym czynnikiem wpływającym na heterogenność puli kwasów tłuszczowych w organizmie człowieka są przemiany kataboliczne tych związków. Jak wiadomo, szkielety węglowe kwasów tłuszczowych są utleniane w toku przemian nazwanych alfa-, beta- i omegaoksydacją. Ponadto katabolizm kwasów tłuszczowych zachodzi w peroksisomach. Substratami dla wymienionych przemian są kwasy tłuszczowe nasycone i nienasycone, związki o różnej długości łańcucha i też o zróżnicowanej konfiguracji (cis i trans). Warunkiem niezbędnym do hydrolizy wszystkich kwasów tłuszczowych jest dostateczne ciśnienie parcjalne tlenu. Należy podkreślić, że charakterystyczne różnice w budowie kwasów tłuszczowych skutkują odmienną aktywnością katabolizmu (Devlin, 2010). Niestety nie są w pełni znane czynniki decydujące o tym, który z możliwie dostępnych kwasów tłuszczowych będzie aktualnie hydrolizowany. Prawdopodobnie decydujące znaczenie ma aktualne stężenie danego związku. Fakt ten jest kolejnym czynnikiem wpływającym na zwielokrotnienie heterogenności składu kwasów tłuszczowych.

Źródłem kwasów tłuszczowych katabolizowanych w komórkach całego organizmu są te związki uwalniane z trójglicerydów magazynowanych w adipocytach. Działaniem hormonowrażliwej lipazy aktywowanej działaniem kinaz białkowych cAMP-zależnych rozpoczyna się proces lipolizy. Hormonowrażliwa lipaza jest enzymem regulatorowym, limitującym szybkość hydrolizy trójglicerydów. Niespecyficzne lipazy dwu- i monoglicerydów, które katalizują następne etapy procesu lipolizy mają aktywność od 10 do 100 razy wyższą niż lipaza hormonowrażliwa. Powstałe w tych reakcjach kwasy tłuszczowe przechodzą z adipocytów do naczyń kapilarnych na drodze pasywnego transportu, zgodnie z gradientem stężenia. Skład odsetkowy kwasów tłuszczowych frakcji wolnych

kwasów tłuszczowych jest zależny od składu tych związków w adipocytach. W osoczu krwi kwasy tłuszczowe wiążą się z albuminami i w tej formie są transportowane do komórek określonych tkanek i wykorzystywane jako materiał energetyczny. W niewielkich, choć nieznanych w proporcjach, kwasy tłuszczowe niezestryfikowane są także transportowane z frakcją HDL. Frakcję wolnych kwasów tłuszczowych cechuje szczególnie krótki, bo wynoszący zaledwie od 1 do 2 minut okres półtrwania. Dowiedziono ostatnio istnienia cyklu nazwanego trójglicerydy i kwasy tłuszczowe niezestryfikowane. Istotą tego cyklu jest fakt, że w okresie międzyposiłkowym z uwalnianych kwasów niezestryfikowanych z trójglicerydów tkanki tłuszczowej do krwi, aż 65% nie ulega katabolizmowi a jest ponownie estryfikowana w hepatocytach i też w innych tkankach. Z hepatocytów te zestryfikowane w trójglicerydy kwasy tłuszczowe z lipoproteidami VLDL są transportowane do tkanki tłuszczowej. Na tej podstawie tłumaczony jest „nadmieranie zapobiegawczy” proces lipolizy trójglicerydów tkanki tłuszczowej i uwalniania kwasów z adipocytów do osocza krwi. Istnienie opisanych powyżej przemian w wolnych kwasach tłuszczowych w okresie międzyposiłkowym tłumaczy bardzo zróżnicowany i zmieniający się skład kwasów tłuszczowych tej frakcji (Devlin, 2010).

Najbardziej aktywnym torem przemian kwasów tłuszczowych jest beta-oksydacja, zachodząca w matrix mitochondrionu. Mitochondrialny proces przemian katabolicznych kwasów tłuszczowych poprzedza transport kwasów przez błonę komórkową, następnie transport w cytoplazmie i ostatecznie, po aktywacji transport przez przestrzeń pomiędzy błonami mitochondrialnymi. Ta ostatnia forma transportu przebiega z wykorzystaniem karnityny i transferaz. Transferazy acylo-karnitynowe wykazują określoną specyfikę względem kwasów o różnej długości łańcucha i nasycenia lub nienasycenia. Degradacja cząsteczek kwasów tłuszczowych w torze betaoksydacji jest specyficzna i odmienna dla kwasów nasyconych i nienasyconych. Nie są jednak znane czynniki regulujące wybór określonych kwasów dla katabolizmu. Powstałe w toku przemian cząsteczki acetylo-CoA są katabolizowane w mitochondrialnym cyklu przemian kwasów trójkarboksylowych. W szczególnych stanach, część cząsteczek acetylo-CoA jest wykorzystywana do syntezy tzw. ciał ketonowych. W tym przypadku także nie są znane mechanizmy regulujące ewentualną specyfikę substratową dla syntezy ciał ketonowych z cząsteczek acetylo-CoA pochodzących z katabolizmu kwasów nasyconych czy nienasyconych.

W organizmie człowieka jednym ze źródeł kwasów tłuszczowych są przemiany zachodzące w ekosystemie bakteryjnym w jelicie grubym. W następstwie procesów fermentacyjnych powstają kwasy krótkołańcuchowe, takie jak kwas masłowy, izomasłowy i propionowy. Związki te są metabolizowane jako substraty energetyczne w komórkach jelita grubego, kolonocytach. Pewna ilość tych kwasów, nieznana dokładnie, przechodzi do krwi. Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, rozpuszczalne w środowisku osocza krwi tą drogą są transportowane do różnych tkanek organizmu, głównie jednak do

hepatocytów. W komórkach kwasy krótkołańcuchowe są katabolizowane w mitochondriach. Wiadomo, że synteza tych kwasów zależna jest z jednej strony od wydajności ekosystemu bakteryjnego a z drugiej – od ilości włókniaka, substratu dla procesów fermentacji. Przyjmuje się, że zysk energetyczny z przemian kwasów krótkołańcuchowych może pokrywać nawet do 10% zapotrzebowania kalorycznego. Synteza i wykorzystywanie kwasów krótkołańcuchowych wpływa – ale w nieznanym zakresie – na profil kwasów tłuszczowych długołańcuchowych (Devlin, 2010).

Tkanka tłuszczowa w życiu płodowym

Tkanką, w której zachodzi zarówno synteza kwasów tłuszczowych i estryfikacja tych związków do trójglicerydów oraz magazynowanie lipidów dostarczanych z zewnątrz jest tkanka tłuszczowa. Tkanka ta rozmieszczona jest w wielu miejscach organizmu, szczególnie pod tkanką skórną, pomiędzy włóknami mięśni szkieletowych oraz wzdłuż naczyń krwionośnych. U człowieka nieotyłego tkanka tłuszczowa stanowi przeciętnie 20% masy ciała. Należy podkreślić specyfikę rozwoju tkanki tłuszczowej w życiu płodowym. W tym okresie, około 10 tygodnia ciąży, różnicują się ostatecznie adipocyty i w komórkach tych są magazynowane trójglicerydy. Dodatkowe informacje o budowie i funkcji tkanki tłuszczowej płodu będą podane poniżej. Tkanka tłuszczowa jest bogato ukrwiona i unerwiona. W naczyniach kapilarnych tkanki tłuszczowej występuje najbardziej wrażliwa na działanie insuliny lipaza lipoproteidowa. Enzym ten jest syntetyzowany w komórkach adipocytów w formie nieaktywnej, a następnie aktywowany i wydzielany do naczyń kapilarnych, gdzie wiąże się z węglowodanową częścią glikoproteidów błony komórek śródbłonna. Lipaza lipoproteidowa hydroлізуje wiązania estrowe trójglicerydów zawartych w chylomikronach i lipoproteidach VLDL w pozycji 1 i 3 a tylko z niewielką efektywnością w pozycji 2. Dane dotyczące specyficznej aktywności substratowej lipazy lipoproteidowej wskazują na rolę tego enzymu w wyznaczaniu składu kwasów tłuszczowych we krwi i w tkance tłuszczowej. Uwolnione z trójglicerydów transportowanych w chylomikronach i także w lipoproteidach VLDL kwasy tłuszczowe przechodzą do adipocytów i są estryfikowane do cząsteczek trójglicerydów. Synteza trójglicerydów w adipocytach przebiega z estryfikacją kwasów tłuszczowych do 3-fosfoglicerolu lub do 2-monogliceridu. W pozycji 1 glicerolu estryfikowane są najczęściej cząsteczki kwasu nasyconego, w pozycji 2-kwasu nienasyconego. Pozycja 3 jest najczęściej estryfikowana w sposób przypadkowy. Wymienione możliwości estryfikacji kwasów tłuszczowych w cząsteczki trójglicerydów znacząco wpływają na skład puli kwasów tłuszczowych (Lindberg et al., 2005).

Zależności substratowe stanów sytości i głodu

W życiu każdego człowieka, codziennie występują w organizmie naprzemiennie stany sytości poposiłkowej i stany fizjologicznego głodu w okresach międzyposiłkowych. W tym rytmie przemian można stwierdzać uaktywnianie się wszystkich torów przemian metabolicznych dla białek, węglowodanów i lipidów. W tych przemianach jest postrzegana wzajemna zależność aktywności, wyznaczana poziomami glikemii, proteinemii oraz lipemii. Zależności substratowe stanów sytości i głodu tłumaczy Randel w prezentacji przemian nazwanych cyklem Randla (Ford, 2010; Hue & Taegtmeier, 2009; Sugden, 2007). Przemiany w stanie sytości i głodu dotyczą ludzi obojga płci. Przemiany wszystkich substratów energetycznych, w tym też kwasów tłuszczowych zachodzą z intensywnością proporcjonalną do aktywności fizycznej człowieka i uzależnioną od warunków, w jakich znajduje się jego organizm. Fizjologia wysiłku jest dokładnie opisywana i oceniana na podstawie licznych analiz biochemicznych. Rzadko jednak prowadzono badania w celu określenia profilu kwasów tłuszczowych wykorzystywanych w wysiłkach długodystansowych lub/i sprinterskich. Nie wiadomo jakie kwasy tłuszczowe są preferencyjnie utleniane w mięśniach czy w wątrobie. Można tylko przypuszczać, że profil kwasów tłuszczowych frakcji lipidów we krwi podczas wysiłku będzie zmienny i te zmiany mogą wskazywać wspólne dla danego stanu wytrenowania poziomy indywidualnych kwasów tłuszczowych.

Przemiany kwasów tłuszczowych w ciąży i laktacji

W organizmach kobiet zachodzą specyficzne przemiany związane z ciążą i laktacją. W ciąży zapotrzebowanie na substraty energetyczne jest większe niż u kobiet nieciążarnych. Powoduje to, że nasilenie torów metabolicznych przemiany lipidowej – charakterystycznych dla okresów poposiłkowych – jest u nich znacznie krótsze w czasie. Prawie bezpośrednio po posiłku u kobiet w ciąży występuje stan nazwany „przyspieszonym głodem”, spowodowany ograniczeniem zużywania glukozy przez tkanki. Glukoza jest bowiem szczególnie aktywnie transportowana przez łożysko do płodu i wykorzystywana tam jako materiał energetyczny. Uformowane łożysko także, jako główny substrat energetyczny wykorzystuje glukozę i to w przemianie tylko beztlenowej. Transport glukozy do płodu powoduje hydrolizę trójglicerydów w tkance tłuszczowej i uwalnianie kwasów tłuszczowych do krwi. W następstwie zachodzi nasilenie procesów beta oksydacji i ketogenezy w wątrobie. Powstające ciała ketonowe są zużywane jako materiał energetyczny zarówno przez organizm matki jak i płodu. Dla prawidłowego rozwoju płodu konieczne jest dostarczanie przez łożysko należnych substratów budulcowo-kalorycznych. W układzie matka–łożysko–płód w kolejnych okresach ciąży następuje specyficzny transport

aminokwasów, glukozy i kwasów tłuszczowych. Przez łożysko transportowane są kwasy tłuszczowe zawarte we frakcji FFA matki. Ze względu na fakt, że w naczyniach łożyska występuje aktywna lipaza lipoproteidowa, możliwe jest hydrolizowanie trójglicerydów frakcji VLDL i prawdopodobnie także chylomikronów. Uwolnione kwasy tłuszczowe uzupełniają wtedy pulę lipidów płodu. Dowiedziono, że w organizmie płodów aktywnie zachodzi synteza *de novo* kwasów tłuszczowych endogennych, których substratem są głównie szkielety węglowe glukozy. Do tej pory nie ustalono proporcji ilościowych pomiędzy tymi źródłami kwasów tłuszczowych. Dla prawidłowego rozwoju płodu szczególne znaczenie ma dostarczanie z organizmu matki kwasów niezbędnych. Biorąc pod uwagę konieczność dostarczania płodowi niezbędnych kwasów tłuszczowych można przypuszczać, że ich sprawny transport musi zachodzić już we wczesnym okresie życia płodowego. Dowiedziono, że właściwe stężenie kwasu linolowego i pochodnych tego kwasu mają krytyczne znaczenie dla rozwoju tkanki mózgowej oraz zmniejsza ryzyko przedterminowego porodu (Cetin, 2009; Duttaroy, 2009; Dutta-Roy, 2000; Haggarty, 2002; Martin et al., 1998).

Przemiana lipidów w organizmie płodu

Przemiana lipidów w organizmie płodu przebiega odmiennie w kolejnych okresach ciąży. O lipidach zapłodnionej komórki jajowej, także lipidów w komórkach powstałych z pierwszych podziałów (bruzdkowania) wiadomo niewiele. Przypuszczalnie głównym źródłem kwasów tłuszczowych w tym okresie dla zarodka są substancje lipidowe zgromadzone wcześniej w komórce jajowej. Poznanie składu tych lipidów ma ogromne znaczenie, bowiem dzielące się w okresie bruzdkowania komórki z czasem będą stanowić podstawę kolejnych generacji komórek płodu (Haggarty et al., 2005). Gdy zarodek osiąga stan rozwojowy blastocysty, następuje jego implantacja w błonie śluzowej macicy i w tym okresie uaktywnia się możliwa droga uzyskiwania substratów budulcowo-odżywczych od matki. Formowanie łożyska ostatecznie utrwala układ funkcjonalny matka–łożysko–płód, który zapewnia właściwy rozwój dziecka. W pierwszych 20 tygodniach w organizmie płodu preferowana jest, lub zachodzi, prawie wyłącznie synteza lipidów złożonych, stanowiących materiał budulcowy. Na podstawie badań wykonanych *in vitro* wykazano, że w wątrobie i mózgu płodu już po 12 tygodniu ciąży do syntezy endogennych lipidów zużywane są cząsteczki glukozy (Butte, 2000; Herrera & Amusquivar, 2000; Symonds et al., 2003).

Układ matka–łożysko–płód „funkcjonuje” bez przerwy aż do urodzenia dziecka. W ten sposób stale uzupełniane są substraty budulcowo-energetyczne przekazywane od matki do płodu. W ostatnich 10 tygodniach ciąży następuje intensywny rozwój tkanki tłuszczowej płodu i sukcesywnie gromadzone są w adipocytach lipidy złożone. W tym

okresie w tkance tłuszczowej znajduje się aż 90% zapasowych lipidów. Ostatecznie masa tkanki tłuszczowej urodzonego zdrowo dziecka stanowi około 10% wagi ciała. Niewiele wiadomo o składzie kwasów tłuszczowych w lipidach zgromadzonych w adipocytach płodu. Wiedza o profilu kwasów tłuszczowych, szczególnie tych niezbędnych mogłaby być przydatna do ewentualnej suplementacji płodu (Duttaroy, 2004; Huggarty, 2002; Hanebutt, 2008; Martin et al., 1998; Symonds et al., 2003).

Heterogenność w składzie kwasów tłuszczowych w każdym żywym organizmie jest faktem. Do wyjaśnienia pozostają mechanizmy decydujące o zależnościach stanu zdrowia i choroby, i tej różnorodności kwasów tłuszczowych (Ford, 2010; Herrea, 2002).

Literatura

1. Alaynick W.A. (2008) Nuclear receptors, mitochondria and lipid metabolism. *Mitochondrion*. 8 (4), 329–337.
2. Asturias F.J., Chadick J.Z., Cheung I.K., Stark H., Witkowski A., Joshi A.K., Smith S. (2005) Structure and molecular organization of mammalian fatty acid synthase. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 12, 225–232.
3. Barber M.C., Price N.T., Travers M.T. (2005). Structure and regulation of acetyl-CoA carboxylase genes of metazoa. *Biochim. Bi. A.* 1733, 1–28.
4. Brenna J.T., Kothapalli K.S., Park W.J. (2010). Alternative transcripts of fatty acid desaturase (FADS) genes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 82(4–6), 281–285.
5. Brownsey R.W. (2006). Regulation of acetyl-CoA carboxylase. (*Biochem. Soc. Trans.* 34, 223–227.
6. Butte N.F. (2000). Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes melitus. *Am.J.Clin.Nutr.* 71 (5), 1256–1261.
7. Calder P.C. (2006). Polyunsaturated fatty acids and inflammation. 75, 197–202.
8. Cetin I., Alvino G., Cardellicchio M. (2009). Long chain fatty acids and dietary fats in fetal nutrition. *J. Physiol.* 587 (14) 3441–3451.
9. Das U.N. (2006). Biological significance of essential fatty acids. *J. Assoc. Physicians India* 54, 309–319.
10. Das U.N. (2006). Essential fatty acids and acquired immunodeficiency syndrome. *Med. Sci. Monit.* 11, 206–211.
11. Dentin R., Denechaud P.D., Benhamed F., Girard J., Postic C. (2006). Hepatic gene regulation by glucose and polyunsaturated fatty acids: a role for ChREBP. *J. Nutr.* 136, 1145–1149.
12. Devlin T.M. (2010). *Textbook Of Biochemistry With Clinical Correlations*, 7th Edition John Wiley & Sons.

13. Duttaroy A.K. (2004). Fetal growth and development: roles of fatty acid transport proteins and nuclear transcription factors in human placenta. *Indian J.Exp.Biol.* 42 (8), 747–757.
14. Duttaroy A.K. (2009). Transport of fatty acids across the human placenta: A review. *Progr.Lipid Res.* 48, 52–61.
15. Dutta–Roy A.K. (2000). Transport mechanisms for long–chain polyunsaturated fatty acids in the human placenta. *Am.J.Clin.Nutr.* 71 (suppl) 315 – 322.
16. Fahy E., Subramaniam S., Brown H., Glass C., Merrill J.A., Murphy R., Raetz C., Russell D., Seyama Y., Shaw W., Shimizu T., Spener F., van Meer G., Vannieuwenhze M., White S., Witztum J., Dennis E.A. (2005). A comprehensive classification system for lipids. *J. Lipid Res* 46, 839–861.
17. Fahy E., Subramaniam S., Murphy R., Nishijima M., Raetz C., Shimizu T., Spener F., van Meer G., Wakelam M., Dennis E.A. (2009). Update of the LIPID MAPS comprehensive classification system for lipids. *J. Lipid Res.* 50, S9–S14.
18. Ford J.H. (2010). Saturated fatty acid metabolism is key link between cell division, cancer, and senescence in cellular and whole organism aging. *Age* 32(2), 231–237.
19. Frayn K.N. (2003). The Glucose/Fatty Acid Cycle 1963–2003, A Tribute to Sir Philip Randle. The glucose–fatty acid cycle: a physiological perspective. *Biochem. Soc. Transac.* 31, 6.
20. Guillou H., Zadavec D., Martin P.G., Jacobsson A. (2010). The key roles of elongases and desaturases in mammalian fatty acid metabolism: Insights from transgenic mice. *Prog. Lipid Res* 49(2), 186–199.
21. Haggarty P. (2002). Placental regulation of fatty acid delivery and its effect on fetal growth– a review. *Placenta.* 23 (suppl A) 28– S38.
22. Haggarty P. (2004). Effect of placental function on fatty acid requirements during pregnancy. *Eur.J.Clin.Nutr.* 58 (12), 1559–1570.
23. Haggarty P., Wood M., Ferguson E., Hoad G., Srikantharajah A., Milne E., Hamilton M., Bhattacharya. A9 (2005).Fatty acid metabolism in human preimplantation embryos. *Oxford J.Med.Hum.Reprod.* 21 (3) 766–773.
24. Hanebutt F.L.,Demmelmair H., Schiessl B., Larque E., Koletzko B., (2008). Long-chain polyunsaturated fatty acid (LC–PUFA) transfer across the placenta. *Clin.Nutr.* 27(5), 685–693.
25. Herrera E.,Amusquivar E., (2000). Lipid metabolism in the fetus and the newborn. *Diabetes Metab.Res.Rev.* 16, 202–210.
26. Herrea E.(2002). Implications of dietary fatty acids during pregnancy on placental, fetal and postnatal development– a review. *Placenta* 23 (suppl.A) 9– 19.
27. Hue L., Taegtmeier H.(2009). The Randle cycle revisited: a new head for an old hat. *Am. J.Physiol. Endocrinol. Metab.* 297(3), E578–591.

28. Iizuka K., Horikawa Y. (2008). ChREBP: a glucose-activated transcription factor involved in the development of metabolic syndrome. *Endocrinol. J.* 55(4), 617–624
29. Jakobsson A., Westerberg R., Jacobsson A. (2006). Fatty acid elongases in mammals: Their regulation and roles in metabolism *Prog Lipid Res* 45, 237–249.
30. Jump D.B. (2004). Fatty acid regulation of gene transcription. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 41(1), 41–78.
31. Jump D.B. (2008). N-3 polyunsaturated fatty acid regulation of hepatic gene transcription. *Curr. Opin. Lipidol.* 19, 242–247.
32. Katsuya I., Aki T., Fukuda Y., Kawamoto S., Shigeta S., Ono K., Suzuki O. (2002). Identification and Expression of Rat Fatty Acid Elongase Involved in the Biosynthesis of C18 Fatty Acids *Biosc. Biotechnol. Biochem.* 66, 613–621.
33. Kim K.W. (2007). Expression purification and characterization of human acetyl-CoA carboxylase 2. *Protein Expr. Purif.* 53, 16–23.
34. Leonard A.E., Pereira S.L., Sprecher H., Yung-Sheng Huang. (2004). Elongation of long-chain fatty acids. *Prog. Lipid Res.* 43, 36–54.
35. Li Y., Nara T.Y., Nakamura M.T. (2005). Peroxisome proliferator-activated receptor α is required for feedback regulation of highly unsaturated fatty acid synthesis. *J. Lipid Res.* 46, 2432–2440.
36. Liang T., Harwood Jr H.J. (2006). Acetyl-Coenzyme A Carboxylases : Versatile Targets for Drug Discovery. *J. Cell Biochem.* 299, 1476–1488.
37. Lindberg M.L.S., Olivercrona G., Christoffersen Ch., Kratky D., Hannibal J., Petersen B.L., Zechner R., Bamm P., Nielsen L.B. (2005). Endothelial and lipoprotein lipases in human and mouse placenta. *J. Lipid Res.* 46, 2339–2346.
38. Liu Y., McNamara R.K. (2011). Elevated Delta-6 desaturase (FADS2) gene expression in the prefrontal cortex of patients with bipolar disorder. *J. Psychiatr. Res.* 45(2), 269–272.
39. Martin R.J., Hausman G.J., Hausman D.B., (1998). Regulation of adipose cell development in utero. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 219 (3), 200–210.
40. Martinelli N., Girelli D., Malerba G., Guarini P., Illig T., Trabetti E., Sandri M., Friso S., Pizzolo F., Schaeffer L., Heinrich J., Pignatti P.F., Corrocher R., Olivieri O. (2008). FADS genotypes and desaturase activity estimated by the ratio of arachidonic acid to linoleic acid are associated with inflammation and coronary artery disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 88(4), 941–949.
41. Matsuzaka T., Shimano H. (2009). Elovl 6: a new player in fatty acid metabolism and insulin sensitivity. *J. Mol. Med.* 87(4), 379–84.
42. Matsuzaka T., Shimano H., Yahagi N., Kato T., Atsumi A., Yamamoto T., Inoue N., Ishikawa M., Okada S., Ishigaki N., Iwasaki H., Iwasaki Y., Karasawa T., Kumadaki S., Matsui T., Sekiya M., Ohashi K., Hasty A.H., Nakagawa Y., Takahashi A., Suzuki H., Yatoh S., Sone H., Toyoshima H., Osuga J., Yamada N. (2007). Crucial role of a long-chain fatty acid elongase, Elovl6, in obesity-induced insulin resistance. *Nat. Med.* 13(10), 1193–202.

43. Merino D.M., Ma D.W., Mutch D.M. (2010). Genetic variation in lipid desaturases and its impact on the development of human disease. *Lipids Health Dis.* 9, 63.
44. Miyazaki M., Bruggink S.M., Ntambi J.M. (2006). Identification of mouse palmitoyl-coenzyme A Delta9-desaturase. *J. Lipid Res.* 47(4), 700–704.
45. Munday M.R. (2002). Regulation of mammalian acetyl-CoA carboxylase. *Biochem. Soc. Trans.* 30, 1059–1064.
46. Nakamura M.T., Cheon Y., Li Y., Nara T.Y. (2004). Mechanisms of Regulation of Gene Expression by Fatty Acids. *Lipids* 39, 1077–1083.
47. Oosterveer M.H., Grefhorst A., van Dijk T.H., Havinga R., Staels B., Kuipers F., Groen A.K., Reijngoud D.J. (2009). Fenofibrate simultaneously induces hepatic fatty acid oxidation, synthesis, and elongation in mice. *J. Biol. Chem.* 284(49), 34036–34044.
48. Paton C.M., Ntambi J.M. (2009). Biochemical and physiological function of stearoyl-CoA desaturase. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 297(1), E28–37.
49. Pédrone F., Blanchard H., Kloareg M., D'andréa S., Daval S., Rioux V., Legrand P. (2010). The fatty acid desaturase 3 gene encodes for different FADS3 protein isoforms in mammalian tissues. *J. Lipid Res.* 51(3), 472–479.
50. Schaeffer L., Gohlke H., Müller M., Heid I.M., Palmer L.J., Kompauer I., Demmelmaier H., Illig T., Koletzko B., Heinrich J. (2006) Common genetic variants of the FADS1 FADS2 gene cluster and their reconstructed haplotypes are associated with the fatty acid composition in phospholipids. *Hum. Mol. Genet.* 15(11), 1745–1756.
51. Shimamura K., Nagumo A., Miyamoto Y., Kitazawa H., Kanesaka M., Yoshimoto R., Aragane K., Morita N., Ohe T., Takahashi T., Nagase T., Sato N., Tokita S. (2010). Discovery and characterization of a novel potent, selective and orally active inhibitor for mammalian ELOVL6. *Eur. J. Pharmacol.* 630(1–3), 34–41.
52. Smith S., Witkowski A., Joshi A.K. (2003). Structural and functional organization of the animal fatty acid synthase. *Prog. Lipid Res.* 42, 289–317.
53. Stoffel W., Holz B., Jenke B., Binczek E., Günter R.H., Kiss C., Karakesisoglou I., Thevis M., Weber A.A., Arnhold S., Addicks K. (2008). Delta6-desaturase (FADS2) deficiency unveils the role of omega3- and omega6-polyunsaturated fatty acids. *EMBO J.* 27(17), 2281–2292.
54. Stroud C.K., Nara T.Y., Roqueta-Rivera M., Radlowski E.C., Lawrence P., Zhang Y., Cho B.H., Segre M., Hess R.A., Brenna J.T., Haschek W.M., Nakamura M.T. (2009). Disruption of FADS2 gene in mice impairs male reproduction and causes dermal and intestinal ulceration. *J. Lipid Res.* 50(9), 1870–1880.
55. Sugden M.C. (2007). In appreciation of Sir Philip Randle: the glucose–fatty acid cycle. *Br. J. Nutr.* 97(5), 809–813.
56. Symonds M.E., Mostyn A., Pearce S., Budge H., Stephenson T. (2003). Endocrine and nutritional regulation of fetal adipose tissue development. *J. Endocrinol.* 179, 293–299.

57. Takahashi T., Nagase T., Sasaki T., Nagumo A., Shimamura K., Miyamoto Y., Kitazawa H., Kanesaka M., Yoshimoto R., Aragane K., Tokita S., Sato N. (2009). Synthesis and evaluation of a novel indoledione class of long chain fatty acid elongase 6 (ELOVL6) inhibitors. *J. Med. Chem.* 52(10), 3142–5314.
58. Tripathy S., Torres-Gonzalez M., Jump D.B. (2010). Elevated hepatic fatty acid elongase-5 activity corrects dietary fat-induced hyperglycemia in obese C57BL/6J mice. *J. Lipid Res.* 51(9), 2642–2654.
59. Vance D.E., Vance J.E. Eds (2008) *Biochemistry of Lipids Lipoproteins and Membranes.* (5th Edn) Elsevier, Amsterdam.
60. Wang Y., Botolin D., Xu J., Christian B., Mitchell E., Jayaprakasam B., Nair M., Peters J.M., Busik J., Olson L.K., Jump D.B. (2006). Regulation of hepatic fatty acid elongase and desaturase expression in diabetes and obesity. *J. Lipid Res.* 47, 2028–2041.
61. Westerberg R., Tvrdik P., Undén A.B., Månsson J.E., Norlén L., Jakobsson A. (2004). A Role for ELOVL3 and Fatty Acid Chain Length in Development of Hair and Skin Function. *J. Biol. Chem.* 279, 5621–5629.
62. Yessoufou A., Wahli W. (2010). Multifaceted roles of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) at the cellular and whole organism levels. *Swiss Med. Wkly.* 140, 13071.